

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1971

N°

57

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LAGARDE Louis, Michel

Né le 5 Février 1938, à Nouméa.

Présentée et soutenue publiquement le

**SURVENUE D'UN LYMPHOSARCOME
DANS L'ÉVOLUTION
D'UN SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN.
(A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION).**

Président : Mr. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN - COPY

9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)

1971

UNIVERSITÉ DE PARIS
FACULTÉ DE MÉDECINE XAVIER - BICHAT

ANNÉE 1971

N°

THÈSE

POUR LE
DOCTORAT EN MÉDECINE
(Diplôme d'Etat)

par

LAGARDE Louis, Michel

Né le 5 Février 1938, à Nouméa.

Présentée et soutenue publiquement le

**SURVENUE D'UN LYMPHOSARCOME
DANS L'ÉVOLUTION
D'UN SYNDROME DE COUGEROT-SJÖGREN.
(A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION).**

Président : Mr. DOMART, Professeur.

DUPUYTREN - COPY
9, Rue Dupuytren
PARIS (6°)
1971



A Monsieur le Professeur DOMART

Professeur à la Faculté de Paris

Médecin des Hôpitaux de Paris

qui a bien voulu accepter
de présider cette thèse.

A MON MAÎTRE

Monsieur le Docteur J.-L. DANEL

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris

Ancien Chef de Clinique

Ancien Assistant des Hôpitaux de Paris

Médecin chef de l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye

qui m'a guidé avec bienveillance, non seulement dans l'élaboration de cette thèse, mais surtout dans la pratique quotidienne à laquelle j'ai pu m'adonner dans son service.

A Monsieur le Docteur P. ISIDOR

Ex-Chef de Laboratoire à la Faculté
Directeur du Laboratoire d'Anatomo-pathologie
Centre Hospitalier de Saint-Germain-en-Laye

qui, par son étude anatomique, a apporté à cette observation l'élément le plus déterminant dont il m'a montré le rapprochement avec quelques publications récentes.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

A Monsieur le Docteur P. RAVERDY

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Médecine
Neurologue du Centre Hospitalier
de Saint-Germain-en-Laye

à qui je dois une formation
neurologique indispensable.

A Monsieur le Docteur BEAUCHEF

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Chirurgien

dont l'enseignement m'a
montré, plus que quelques
notions de technique
chirurgicale, l'exemple
d'une attitude rigoureuse
devant le problème médical.

A Monsieur le Docteur JOUANDOU J.

Ancien Interne des Hôpitaux de Paris
Ex-Chef de Clinique à la Faculté de Paris
Cardiologue

qui m'a donné les premières bases de pratique médicale.

A Monsieur le Docteur Pierre de PERSON

Ancien Interne de l'Hôpital Saint-Joseph de Paris

que je remercie pour son
enseignement et sa bien-
veillance.

A MES PARENTS

Toute ma reconnaissance
pour leurs sacrifices.

A MA FEMME

qui m'a toujours soutenu
dans mes efforts.

A MA FILLE

SURVENUE D'UN LYMPHOSARCOME
DANS L'EVOLUTION
D'UN SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN^{..}
(A PROPOS D'UNE NOUVELLE OBSERVATION)



INTRODUCTION

Depuis qu'en 1882, elle fut décrite pour la première fois, la kérato-conjonctivité sèche a quitté le domaine purement ophtalmologique, en se révélant très souvent associée à une sécheresse des muqueuses (GOUGEROT), puis à une polyarthrite rhumatoïde (SJÖGREN).

Ainsi devenue le Syndrome de Gougerot-Sjögren, elle apparaissait comme une maladie générale, accompagnée d'un syndrome inflammatoire, et faisait discuter de nombreuses possibilités étiologiques, vitaminiques, infectieuses, toxiques, endocriniennes..., sans qu'aucune ne puisse définitivement emporter la conviction ni avoir de conséquences thérapeutiques.

Cependant, n'entraînant qu'une gêne fonctionnelle, le syndrome était considéré comme bénin.

Cette réputation fut compromise quand, en 1954, les premiers cas de collagénose associée furent décrits. Leur fréquence depuis, et la concordance des examens immunologiques confirment qu'il s'agit d'une maladie avec auto-anticorps.

La survenue secondaire d'un lymphosarcome dans plusieurs observations publiées, comme chez notre patiente, pose à nouveau, dans cette maladie, le problème de l'atteinte des cellules immunologiquement compétentes et du véritable potentiel évolutif du syndrome de Gougerot-Sjögren.

P L A N

Nous nous proposons d'envisager successivement les étapes qui ont amené la maladie, au fur et à mesure que sa symptomatologie s'enrichissait, à poser des problèmes immunologiques et pronostiques.

- Définition et Fréquence.

- Historique.

- La kérato-conjonctivite sèche :

Signes cliniques

L'examen ophtalmologique

L'évolution locale

L'examen anatomo-pathologique.

- Le Syndrome de Gougerot-Sjögren :

La xérostomie : sécheresse bucco-pharyngée,
sécheresse des autres muqueuses.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren complet :

manifestations générales,
polyarthrite rhumatoïde.

- La polyarthrite rhumatoïde :

Les manifestations articulaires

Les examens biologiques.

- Les premières étiologies proposées.

- Les collagénoses associées :

Etude immunologique dans le syndrome
Rôle des auto-anticorps.

- La survenue d'un lymphome :

Notre observation.

Comparaison des syndromes de Gougerot-Sjögren
isolés, et avec lymphosarcome.

- Conclusions.

DEFINITION ET FREQUENCE

GOUGEROT et SJÖGREN ont décrit comme souvent associés dans le même syndrome :

- une kérato-conjonctivite sèche,
- un tarissement des sécrétions bucco-pharyngées,
- et une polyarthrite rhumatoïde.

Fréquence

Ce syndrome est rare, mais non exceptionnel.

SJÖGREN en trouve un sur 2.000 malades de consultation d'ophtalmologie.

10 % des cas atteignent la femme ménopausée.

HISTORIQUE

La kérato-conjonctivite sèche (1882-1927)

C'est en 1882 que, pour la première fois, LEBER décrit la "kératite filamenteuse".

En 1888-1889, une déficience de la sécrétion lacrymale est remarquée, en association à une xérotomie, par HADDEN et HUTCHINSON.

En 1903, le test de Schirmer permet d'affirmer le diagnostic de "kérato-conjonctivite sèche".

En 1919, FUCHS établit la relation entre la kératite filamenteuse et une diminution de la sécrétion lacrymale.

Mais c'est essentiellement en 1925 que GOUGEROT fait la synthèse de ces faits et parle de "l'insuffisance progressive et l'atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives, et parfois des muqueuses nasales, laryngées, vulvaires".

L'association à une polyarthrite (1927-1954)

La polyarthrite fait son entrée dans le syndrome de Gougerot en 1927, où MULOCK-HOUWERS rapporte dix observations de malades atteints de kératite sèche dont 6 ont une polyarthrite chronique évolutive. Et, en 1932, SJÖGREN considère que le syndrome fait partie d'une maladie générale.

On recherchera dès lors une vue plus complète de cette maladie :

- par la publication de cas familiaux (1937);
- en proposant comme origine une carence vitaminique (1938), et plus particulièrement en vitamine C (1939) ;

- en objectivant mieux les lésions conjonctivales par le test au Rose Bengale (STIGHOLM) ;

et une action thérapeutique :

- en cherchant à diminuer la gêne fonctionnelle par l'oblitération des voies lacrymales (1945),

- un traitement cortisonique ou par l'ACTH a, bien sûr, été proposé.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren et les collagénoses (1954-1963)

Les premiers cas associés à une collagénose sont décrits en 1954. Le syndrome de Gougerot-Sjögren devient une "maladie vedette", et c'est JONES qui montre, en 1958, la similitude des modifications anatomo-pathologiques et biologiques de ce syndrome et de la maladie d'Hashimoto.

Apparition d'un lymphome dans l'évolution du syndrome de Gougerot-Sjögren (1963)

C'est enfin en 1963 et 1964 que sera décrite la survenue d'un lymphosarcome dans l'évolution du syndrome de Sjögren.

Nous allons décrire successivement ces différentes étapes cliniques qui sont venues se compléter pour aboutir à la maladie telle qu'on la connaît actuellement.

LA KERATO-CONJONCTIVITE SECHE

~~CONFIDENTIEL~~

Elle fut donc la manifestation initiale de la maladie. La mise au point de tests ophtalmologiques amènera progressivement à l'apprécier de façon objective.

I- LES SIGNES CLINIQUES.

= Ils sont avant tout fonctionnels :

"C'est l'oeil triste sans larmes". L'impossibilité de pleurer lors d'un événement malheureux est souvent le trouble révélateur. Les oignons, le vent, le froid, la poussière ne font plus pleurer. Chez certains patients, la disparition de ces pleurs réflexes peut contraster avec la possibilité de pleurs psychiques, ces malades ayant pu pleurer lors de grands chagrins.

En dehors de cette impossibilité de pleurer, la gêne fonctionnelle est permanente, car la sécheresse oculaire entraîne une sensation de brûlure, de corps étranger conjonctival, contrastant avec l'absence de larmoiement.

Cette blépharo-conjonctivite peut s'accompagner d'ulcères de la cornée.

Les produits de desquamation de l'épithélium conjonctival entraînent la formation de "tortillons blancs" le matin, que le malade extrait, en grande abondance parfois.

= L'examen objective :

- l'accélération du clignement palpébral supérieur à 30 mouvements/mn (normalement 8 à 15/mn);
- l'aspect rougeâtre de la conjonctive palpébrale ;
- la présence de sécrétions visqueuses en filaments au bord des paupières ;
- la conjonctive bulbaire est un peu oedémateuse et a perdu son éclat normal.

II- L'EXAMEN OPHTALMOLOGIQUE.

peut recourir à trois tests pour confirmer la kérato-conjonctivite sèche :

= Le test de Schirmer :

Epreuve quantitative mesurant la sécrétion lacrymale.

Deux bandes de papier filtre rectangulaires, de 35 mm / 5 Mm sont repliées sur 5 mm à une extrémité. On insère cette partie dans le sac lacrymal sans anesthésie. Elle est laissée en place 5 mn les yeux fermés. Puis, on mesure la longueur du papier imprégné par les larmes en ne tenant pas compte de la partie repliée.

Le sujet normal humidifie plus de 15 mm, le sujet atteint de syndrome de Sjögren moins de 10 mm.

En fait, ces chiffres ne sont pas formels. Aussi a-t-on proposé de perfectionner ce test.

= C'est le test de Schirmer modifié :

On anesthésie la conjonctive, insère une bande comme précédemment, puis on excite la muqueuse nasale avec un pinceau trempé d'ammoniaque ou d'un autre produit irritant : 2 mn après, on mesure la partie humide qui doit dépasser 15 mm.

= La coloration par le Rose Bengale :

Met en évidence les lésions par la sécheresse des cellules conjonctivales et cornéennes.

Une goutte de Rose Bengale à 1 ou 2 % est instillée sur la conjonctive, puis on lave au sérum. (Ce test étant assez douloureux, certains préfèrent anesthésier la cornée. Mais des cellules seraient alors lésées).

STIGHOLM a classé les lésions ainsi mises en évidence en trois types :

A- Un large triangle rouge occupe la conjonctive de part et d'autre de la cornée.

B- Une bande étroite de conjonctive se dessine de chaque côté de la cornée.

C- Le colorant dessine des taches disséminées.

Ce test n'est pas spécifique d'une kérato-conjonctivite sèche, car toute cellule lésée pour d'autres raisons prend la coloration. Il ne doit pas être fait après un test de Schirmer, car le Rose Bengale prend là où le papier a frotté.

= L'état du film lacrymal précornéen est difficile à apprécier. Il est modifié, visqueux, coulant difficilement, riche en débris graisseux.

Le reste de l'examen spécialisé est normal :

- . le volume des glandes lacrymales variable;
- . l'acuité et le champ visuels, le fond d'oeil, la sensibilité cornéenne normaux ;
- . les voies lacrymales perméables.

III- L'EVOLUTION LOCALE

est lente, émaillée :

- de complications infectieuses ;

- d'ulcères de la cornée à répétition, pouvant diminuer l'acuité visuelle par les opacités et déformations qu'ils provoquent ;

- de la survenue d'une kératite filamenteuse, fugace, de petits filaments fixés par une extrémité à la cornée tombant devant elle.

IV- L'EXAMEN ANATOMIQUE LOCAL

trouve :

- une prédominance des lésions sur la conjonctive bulbaire : oedème au début, puis dégénérescence hydropique des cellules épithéliales et infiltration sous-épithéliale de cellules rondes (lymphocytes et éosinophiles) ;

- sur le parenchyme cornéen, de discrets foyers de dégénérescence, des poussées de tissu conjonctif venant du limbe ;

- une sclérose des glandes lacrymales avec une réaction inflammatoire.

Ainsi, la kérato-conjonctivite sèche :

- entraîne une gêne fonctionnelle ;

- s'objective par :

- la diminution de la sécrétion lacrymale (test de Schirmer),

- des lésions conjonctivales (test au Rose Bengale),

- une viscosité du film lacrymal ;

- se complique à long terme de complications infectieuses et de troubles trophiques ;

- et montre à l'examen anatomique une infiltration sous-épithéliale de cellules lymphoïdes.

LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJOGREN

I - LA XEROSTOMIE.

GOUGEROT a associé à cette kérato-conjonctivite sèche une atteinte de toutes les autres muqueuses :

1)- Bucco-pharyngées, essentiellement :

= La xérostomie s'observe dans 90 % des kérato-conjonctivites sèches. Elle entraîne une gêne fonctionnelle pénible. La sécheresse de la bouche donne l'impression d'avoir "une langue de bois", une soif excessive, des difficultés à mâcher, avaler les aliments, ce qui oblige souvent à prendre un peu d'eau pour enfin déglutir. Certains mets épicés ou acides donnent une sensation de brûlure.

Cette impression de sécheresse buccale gêne la vie quotidienne et domine le tableau clinique.

Les lèvres s'ulcèrent, se fissurent aux commissures. Les dents se carient.

= L'examen :

- remarque immédiatement l'hypertrophie asymétrique des parotides, plus difficilement celle des autres glandes salivaires. Cette hypertrophie peut:

. passer par de véritables poussées fluxionnaires avec inflammation,

. ou s'indurer en forme d'amandes, traduisant le développement d'une sclérose,

. ou, au contraire, régresser jusqu'à l'atrophie des glandes devenant imperceptibles à la palpation.

- Les lèvres sont sèches, fendillées, avec des rhagades aux commissures, une langue dépapillée, vernissée sur sa face et ses bords, sèche, parfois petite, rétrécie.

- La muqueuse du pharynx est sèche, jaunâtre, recouverte de sécrétions filamenteuses.

- Les dents, très fragiles, cassent et tombent en s'émiettant, comme "mordillées à la pince".

= Les tests complémentaires objectivent cette xérotomie :

- Le test du morceau de sucre qui, posé sur la langue, fond normalement en 2 à 3 mn, et en plus de 10 mn en cas de xérostomie.

- La sialographie surtout, par injection de lipiodol dans le Sténon, les images venant refléter l'atteinte des parotides. Pour ROTS QUEYROL, les images, très semblables à celles des lésions inflammatoires chroniques des parotides, ne seraient pas spécifiques du syndrome de Sjögren. Mais, selon PARRET, elles seraient, en tout cas, associées à la clinique, un élément précieux du diagnostic et de la surveillance évolutive. On décrit :

1- Une forme canaliculaire : les canalicules sont rigides, élargis, dessinant des zones riches en taches lipiodolées, où le produit est retenu.

2- Une forme micronodulaire : on ne trouve plus trace du système canaliculaire de la glande. Le lipiodol dessine un semis de taches de taille minime, mais parfois très abondantes.

3- Une forme lacunaire, où les taches de lipiodol sont si nombreuses qu'elles confluent,

objectivant des pertes de substance.

4- Une forme cavitaire : la glande a perdu toute systématisation et les lésions destructives étendues permettent au lipiodol d'emplir les cavités intraglandulaires.

= Cette xérostomie se complique d'une pyorrhée alvéolo-dentaire de surinfection, dont vont dépendre les poussées aiguës de parotidite.

= L'anatomie pathologique par biopsie des glandes salivaires montre une infiltration lympho-plasmocytaire dense.

= Les problèmes diagnostiques soulevés par l'association kérato-conjonctivite sèche et xérostomie sont généralement vite résolus.

- Si le syndrome de Heerfordt, fréquent mode de début d'une sarcoïdose, comporte aussi une hypertrophie parotidienne, l'atteinte oculaire est bien différente, avec de petits nodules au niveau de l'uvée et de la conjonctive, un iritis, des précipités rétro-cornéens, des troubles du vitré et de la papille. Les sécrétions peuvent être diminuées, mais jamais au point de négativer le test de Schirmer.

- Dans le syndrome de Stevens-Johnson, la kérato-conjonctivite sèche s'accompagne d'une stomatite pseudo-membraneuse et d'une éruption maculopapuleuse fébrile.

- Le syndrome de Behcet, s'il peut comporter des arthralgies, a des lésions oculaires à type d'irido-cyclite, accompagnées de lésions aphteuses de la muqueuse buccale et d'ulcérations génitales ; il évolue par poussées fébriles.

- Le syndrome de Plummer-Vinson (ou de Kelly-Paterson) entraîne une dysphagie qui relève là de membranes oesophagiennes et s'accompagne d'une anémie

avec hyposidérémie (fer sérique 60 γ).

- Quant au syndrome de Mikulicz, qui décrit une hypertrophie bilatérale des glandes lacrymales et salivaires, avec une diminution ou une suppression de leur sécrétion, et montre à la biopsie glandulaire une hyperplasie des cellules épithéliales et myoépithéliales des canaux intralobulaires formant des îlots, ainsi qu'une infiltration péricanaliculaire avec disparition des acini,

il est considéré équivalent au syndrome de Gougerot-Sjögren par beaucoup, et pose plus un problème nosologique que diagnostique.

2)- La sécheresse atteint aussi les autres muqueuses. La diminution des sécrétions est, en effet, si diffuse qu'on a proposé le terme d'"exocrinose".

= La muqueuse digestive présente un tarissement sécrétoire avec lésions du tiers supérieur de l'oesophage, une sécrétion gastrique souvent diminuée et même disparue, même après histamine.

La gastroscopie objective l'atrophie muqueuse.

Une dyspepsie, une anorexie, une lenteur à la digestion s'ensuivent.

Le processus de xérose atteint la muqueuse vulvaire, la muqueuse ano-rectale qui, sèche, pâle, gêne la défécation, entraîne une constipation opiniâtre.

Le pancréas n'est pas épargné ; on observe parfois une stéatorrhée.

Le foie est augmenté de volume avec parfois des lésions de cirrhose.

= La muqueuse respiratoire est sèche à tous les niveaux :

- Le nez est toujours sec, croûteux, expression de la rhinite atrophique.

- L'atteinte du larynx entraîne un enrrouement chronique, permanent, une sensation de sécheresse très désagréable.

- La bronchoscopie montre le tarissement de la sécrétion trachéo-bronchique. Il n'y a pas de réflexe tussigène. Ainsi s'expliquent les bronchites à répétition, les pneumopathies chroniques qui handicapent 30 % des patients.

= La peau et les phanères sont le siège du même processus :

- La peau voit :

- disparaître la sudation par atteinte des glandes sudoripares ;

- diminuer la sécrétion sabécée et celle du cérumen, avec sécheresse du conduit auditif externe ;

- elle est sèche et squameuse, parfois le siège de plages de scléro-atrophie avec télangiectasies (SIGUIER) et d'une kératose palmo-plantaire (DEGOS).

- Tous les phanères sont atteints, non seulement les dents, mais les cheveux, cassants, ternes, laissant des plaques d'alopecie. Les ongles, fragiles, secs, parfois dystrophiques avec coelonychie, comme dans le syndrome de Plummer-Vinson.

C'est ainsi que la kérato-conjonctivite sèche est très souvent associée à une sécheresse de toutes les muqueuses (GOUGEROT). Il s'agit même d'une maladie générale . le syndrome de Gougerot-Sjögren.

II - LE SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN.

Intègre, en effet, la kérato-conjonctivite sèche et la xérostomie, dans une maladie générale dont l'une des manifestations essentielles est la polyarthrite rhumatoïde.

1°- Les manifestations générales altèrent l'état du patient au cours des poussées évolutives, avec des clochers thermiques ou au contraire un état subfébrile permanent, une asthénie, un amaigrissement, qui ont fait décrire à Sjögren un aspect de "sénilité précoce".

2°- La polyarthrite complète le syndrome de Gougerot-Sjögren :

- kérato-conjonctivite sèche,
- xérostomie,
- polyarthrite rhumatoïde.

Son importance exige un chapitre particulier.

LA POLYARTHRITE RHUMATOÏDE

Elle se rencontre, selon les auteurs, dans 50 à 60 % des cas.

Le plus souvent, elle précède la kérato-conjonctivite (7 cas sur 10 dans l'étude de MASSIN, en 1956).

Elle apparaît parfois simultanément (2/10), exceptionnellement après la kérato-conjonctivite (1/10).

I- Les manifestations articulaires

sont variables :

- polyarthrite rhumatoïde vraie, avec très souvent phénomènes de Raynaud, splénomégalie, leucopénie ;
- arthrites atypiques, mais permanentes et objectives ;
- manifestations articulaires d'un lupus érythémateux disséminé, d'une périarthrite noueuse, d'une sclérodermie, d'une myosite.

II- Les examens biologiques

- recherchent le facteur rhumatoïde par le test de floculation à la bentonite. Celui-ci revient presque toujours positif dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, avec ou sans manifestations articulaires.

- La réaction de Waaler-Rose est positive dans 80 % des syndromes de Sjögren.

- La recherche de C. Reactive Proteine est souvent positive.

Ainsi, tel que l'a complété SJÖGREN, le syndrome ajoute, à la gêne fonctionnelle oculaire et buccale, l'infirmité articulaire, sans toutefois compromettre à court terme le pronostic vital.

A cette étape de la connaissance de la maladie, on a proposé plusieurs explications à sa survenue, que nous pouvons résumer brièvement.

LES PREMIERES ETIOLOGIES

Les premières étiologies proposées au syndrome de Gougerot-Sjögren.

Certaines de ces hypothèses apportent sans doute des éléments qui peuvent être retenus, en particulier :

1)- L'origine congénitale ou héréditaire.

-- Surtout observée pour les kérato-conjonctivites sèches par SJÖGREN, sans xérostomie,

- A cependant été proposée :

• par COVENDALE, qui en rapporte 4 cas dans 2 familles ;

• par LISH : 12 cas dans une famille sur 3 générations ;

• par TOURAINE, qui pose le problème de savoir si les cas familiaux sont dus réellement à l'hérédité ou à l'environnement commun.

- Les études récentes de BUNIM viennent en faveur d'une prédisposition héréditaire, chez 166 personnes apparentées dans 14 familles atteintes de syndrome de Gougerot-Sjögren et 9 familles témoins dont les résultats figurent ci-dessous :

	Parents de G.S.	Témoins
Diminution de la sécrétion lacrymale Schirmer +	31 %	14 %
Polyarthrite rhumatoïde probable ou possible	18 %	3 %

2)- On a décrit des syndromes de Sjögren secondaires :

- à un traumatisme crânien,
- à un attouchement du ganglion sphéno-palatin au liquide de Bonnaim.

3)- Le syndrome de Gougerot-Sjögren est-il une involution sénile, étant donné l'infiltration lymphatique, la prolifération conjonctive, l'atrophie de l'épithélium avec diminution des sécrétions. ?

4)- Le rôle d'un agent infectieux a été proposé, devant les poussées inflammatoires et les antécédents parfois de rhumatisme articulaire aigu, amygdalite, entérite.

Mais aucune recherche n'a trouvé une bactérie ni un virus. Dans les rares cas où ce fut possible, les auteurs s'entendent pour reconnaître qu'il s'agissait probablement d'une surinfection des glandes salivaires ou lacrymales.

5)- Le rôle d'un toxique a été proposé par TOURAINE, constatant l'analogie du syndrome avec l'intoxication chronique par le fluor, utilisé pour la conservation de denrées périssables et la prévention des caries.

6)- Les vitamines ont successivement retenu l'attention :

- L'avitaminose A donne aussi des lésions dystrophiques des épithéliums. Mais ni les études sur le métabolisme de la vitamine A, ni les essais thérapeutiques n'ont pu être convaincants.

- Un déficit en vitamine C a pu être objectivé, et sa correction améliorer les symptômes dans plusieurs observations de DEGOS.

- L'avitaminose B₂ altère également les épithéliums, et Cl. RAYMOND² a proposé à l'origine du syndrome de Sjögren un trouble des processus de phosphorylation des vitamines du groupe B.

6)- Le rôle du sympathique a été évoqué, devant la vaso-constriction entraînée par une lésion du sympathique cervical. Un foyer infectieux à proximité, une atteinte rachidienne, surtout au niveau de C5 et C6, peuvent être incriminés, comme dans le syndrome cervical postérieur de Barré et Liéou (avec douleurs cervico-vertébrales et épicroânies, ophtalmalgies, vertiges, lésions vertébrales de C5, C6, calcifications des parties molles rétro-vertébrales) qui peut s'accompagner d'un syndrome de Sjögren typique, avec xérose, ou au contraire d'une hypercrinie lacrymale et salivaire.

7)- Une origine endocrinienne ne pouvait manquer d'être évoquée, étant donné l'installation des troubles lors d'une étape de la vie génitale de la femme : ménopause, grossesse, castration ...

L'insuffisance oestrogénique se vérifie souvent, mais le traitement supplétif ne donne aucun résultat. Le syndrome de Sjögren peut d'ailleurs apparaître en période d'activité génitale, la ménopause étant surtout un facteur aggravant.

8)- Quant à une origine neuro-hormonale, elle a été discutée devant certaines observations évoquant des troubles hypothalamo-hypophysaires :

- COVENDALE rapporte un cas avec dysfonctionnement pituitaire.

- CATTAN et AJURIAGUERRA, un syndrome neurologique complexe avec dégénérescence des noyaux gris centraux.

= Mais, au terme de cette série d'hypothèses envisagées dans l'étiologie du syndrome de Gougerot-Sjögren, c'est aujourd'hui la notion d'association fréquente à une collagénose qui fait entrer la maladie dans le cadre des dysglobulinémies.

LES COLLAGENOSSES

ASSOCIEES au SYNDROME DE GOUGEROT-SJÖGREN

PROBLEMES IMMUNOLOGIQUES POSES PAR CETTE ASSOCIATION

I - De nombreuses collagénoses ont été tour à tour décrites, depuis 1963, survenant dans l'évolution d'un syndrome de Sjögren :

- La thyroïdite d'Hashimoto, exemple le plus pur des maladies auto-immunes, a, par son association au syndrome de Sjögren et par la similitude des lésions histologiques glandulaires dans les deux maladies, attiré l'attention sur le caractère immunologique du syndrome. Sur 40 observations de syndrome de Sjögren, BUNIM retrouve 2 thyroïdites d'Hashimoto vraies (5 avec d'autres anomalies thyroïdiennes). Les autres collagénoses confirment cette notion d'auto-immunité dans le syndrome.

- La polyarthrite rhumatoïde est la plus fréquente, nous l'avons vu, dans 50 % des cas, et le plus souvent précède l'apparition de la kérato-conjonctivite.

- La sclérodermie s'observe souvent en triple association : kérato-conjonctivite, polyarthrite, sclérodermie.

- Le lupus érythémateux disséminé est fréquemment cité (5 cas sur 139 : GOUGEROT-SJÖGREN - STOLZE).

- La périartérite noueuse (2/139).

- Les polymyosites et les dermatomyosites :

- . soit cliniquement certaines (4/40 de BUNIM),
- . soit très souvent retrouvées à la biopsie (13/19).

- La maladie de Raynaud peut associer ses troubles vasculaires au Gougerot-Sjögren.

- La macroglobulinémie de Waldenström est également une association significative. Les caractéristiques immunologiques en sont maintenant bien précises, avec la mise en évidence d'une paraprotéine de type IgM 19S. La ponction et la biopsie médullaires montrent une infiltration lymphoïde en îlots comprenant en particulier de grands lymphocytes vacuolés au sein desquels l'immunofluorescence décèle précisément l'IgM Globuline.

- Le purpura hyperglobulinique de Waldenström est aussi une association très intéressante, avec infiltrats lympho-plasmocytaires des ganglions et du système réticulo-endothélial, des lésions vasculaires semblables à celles de la périartérite noueuse, l'hyperglobulinémie sans macroglobulinémie. Sur 76 cas colligés par BOUSSER, 15 purpuras de Waldenström comprenaient un syndrome de Gougerot-Sjögren.

Ainsi, la plupart des maladies dysglobulinémiques se rencontrent dans l'évolution du syndrome de Sjögren. Aussi est-on de plus en plus incité à faire une exploration aussi poussée que possible du syndrome de Gougerot-Sjögren, même dans ses formes pures.

II - Etude des globulines sériques dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.

- La vitesse de sédimentation est le plus souvent élevée ; la numération-formule sanguine montre parfois une leucopénie, souvent une éosinophilie (3 % dans 50 % des cas de BUNIM).

- La protidémie totale est généralement normale, et c'est surtout l'électrophorèse des protides qui apporte l'essentiel : une hypergammaglobulinémie le plus souvent, et c'est le fait le plus souvent marquant, avec parfois une hyperalpha-2-globulinémie.

- On retrouve souvent des cryoglobulines et la C. Reactive Proteine.

- La recherche du facteur rhumatoïde est positive :

- . dans 100 % des cas de BUNIM par le test à la bentonite ;

- . dans 83 % des cas par la réaction de Waaler-Rose.

- La recherche de facteur anti-nucléaire est positive dans :

- . 77 % des cas de syndrome de Sjögren,
- . 44 % des cas de polyarthrite rhumatoïde,
- . 75 % des sclérodermies,
- . 29 % des myosites,
- . 17 % des périartérites noueuses.

La présence de cellules L.E. n'est positive que dans 3 % des cas.

- Les anticorps antithyroïdiens se retrouvent dans 30 % des cas, donc avec une remarquable fréquence, en dehors même d'une thyroïdite.

- Les autres anticorps anti-tissus se retrouvent également :

- . En 1958, JONES, sur 4 malades atteints de syndrome de Sjögren, trouve des anticorps anti-glandes lacrymales et salivaires chez 2 d'entre eux, et justement ceux qui présentaient une hypergammaglobulinémie.

- . Ces anticorps ont été retrouvés par d'autres auteurs et également contre le foie, la rate, le rein.

Ainsi, les malades présentant un syndrome de Gougerot-Sjögren sont parfois atteints d'une collagénose, et encore plus souvent porteurs d'auto-anticorps. Toutes les études concordent en ce sens et ont amené leurs auteurs à discuter les rapports entre le syndrome et les anticorps présents.

III - Le syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie avec auto-anticorps.

- On a d'abord évoqué une maladie par auto-anticorps, par exemple glandulaires.

Mais le rôle des anticorps à l'origine de la maladie a dû être rapidement contesté. En effet, les critères nécessaires à la reconnaissance d'une maladie par auto-immunisation, tels qu'ils ont été définis par WITEBSKY, exigent, pour affirmer l'auto-immunisation, de :

1- mettre en évidence des anticorps libres ou cellulaires ;

2- reconnaître un antigène spécifique contre lequel l'anticorps est dirigé ;

3- pouvoir produire des anticorps contre l'antigène chez les animaux d'expérience ;

4- constater l'apparition de modifications pathologiques semblables à celles de l'affection humaine dans les tissus correspondants chez un animal d'expérience activement sensibilisé.

Or, dans le syndrome de Sjögren :

- les anticorps mis en évidence n'ont pas d'antigènes spécifiques ;

- il est impossible, jusqu'à présent, de reproduire cette maladie chez l'animal par injection d'extraits de glandes salivaires ou lacrymales.

- Dès lors, on s'oriente vers la séquence suivante :

. Anomalie (génétique, par agression virale, toxique ou autre ?), électivement localisée dans les noyaux des cellules synthétisant les gammaglobulines avec une infiltration lymphoïde de différents tissus, en particulier glandulaire.

. Ces cellules peuvent alors fabriquer des gammaglobulines anormales, qui jouent le rôle d'anticorps contre les tissus de l'organisme, comme s'il s'agissait d'un tissu étranger.

La présence d'auto-anticorps serait ainsi une conséquence du dérèglement initial, et, selon l'hypothèse de BURNET et FENNER, il s'agirait d'un "dérèglement immunologique engendrant des auto-immunités".

SURVENUE D'UN LYMPHOME
DANS L'EVOLUTION D'UN SYNDROME DE SJÖGREN

Nous avons donc vu :

- la kérato-conjonctivite sèche,
- se compléter d'une xérostomie (GOUGEROT),
et très souvent d'une poly-
arthrite (syndrome de Gougerot-Sjögren),
- puis c'est l'association à la plupart des
collagénoses qui fait rechercher des auto-anticorps,
trouvés contre de multiples tissus, et fait entrer
la maladie dans le cadre de l'immunologie.

La survenue, chez notre malade, d'un lymphome dans l'évolution, rapportée par ailleurs dans plusieurs observations, pose de façon plus évidente encore le problème de l'atteinte des cellules immunologiques compétentes.

Notre observation en donnera un exemple, qui sera complété par plusieurs observations récentes.

I - NOTRE OBSERVATION.

Mademoiselle Andrée D..., née le 1er Janvier 1905, est entrée dans le service du Docteur DANIEL, à l'Hôpital de Saint-Germain-en-Laye, le 9 Janvier 1961, à l'âge de 66 ans, pour une asthénie avec hyperazotémie à 0,90 g/l, chez cette patiente déjà suivie en milieu spécialisé pour un syndrome de Sjögren.

1958-1971 :

C'est en 1958 que Melle D... s'étonne pour la première fois de ne pouvoir pleurer à l'enterrement de son père. Dès lors, elle ressent fréquemment une impression de brûlures avec picotement des yeux.

Et, 12 ans plus tard, en Mai 1970, elle consulte en oto-rhino-laryngologie, devant une tuméfaction douloureuse de la parotide droite, accompagnée d'une sensation de bouche sèche avec impossibilité de saliver.

Or, on retrouve, depuis l'âge de 30 ans, des douleurs au niveau des doigts de la main droite, ayant entraîné des déformations articulaires. Le diagnostic de syndrome de Gougerot-Sjögren est alors confirmé et elle sera suivie en milieu spécialisé. La tuméfaction parotidienne droite évoluera par poussées n'entraînant qu'une gêne fonctionnelle. Mais l'état général s'altère brutalement, en Janvier 1971, et Melle D... est hospitalisée dans le service.

L'examen clinique trouve cette femme de 66 ans fatiguée, mais en parfaite conscience.

La tuméfaction parotidienne est évidente d'emblée, comblant le sillon rétro-maxillaire droit, déjetant le pavillon de l'oreille, sous une peau angiomateuse et hypervascularisée. Elle est d'une dureté élastique. Par contre, à gauche, la parotide est atrophique et la région est très déprimée.

La sécheresse de la bouche est allée en s'accroissant depuis un an, variable d'un jour à l'autre et selon les moments, gênant la déglutition. La langue est sèche, dépapillée.

Les mains sont très déformées par l'arthrite chronique installée depuis plus de 30 ans.

Le foie, la rate sont normaux, comme le reste de l'examen.

Donc, un syndrome de Gougerot-Sjögren caractéristique, mais avec cependant une altération brutale de l'état général.

Les examens complémentaires apporteront les résultats suivants :

- N.F.S. : GR 3.800.000 Hb : 11,2 g
GB 4.000 PN : 79
(9.300 en 8/1969) L : 14 M : 7
Donc une leucopénie avec lymphopénie.

- V.S. : 19/46, peu élevée.

- Electrophorèse des protides :

Protides totaux	:	40 g/l
Albumine	:	64 %
Globuline alpha-1	:	3 %
alpha-2	:	6 %
bêta	:	13
gamma	:	14

Donc : hypoprotidémie.

Chiffre total de globulines bas.

- Réaction de Waaler-Rose : négative.

Test au Latex : négatif.

- Recherche de cellules L.E. : négative.

-- Recherche d'anticorps antinucléaires : négative
antiglobuliniques: négative
antithyroïdiens : négative

- Exploration hépatique :

- Réactions de floculation très positives, en particulier au Cetavlon (85 U. Vernes).
- Hypoprothrombinémie à 60 %.
- Sérum lactescent avec hyperlipidémie très importante : 16,30 g/l.
- Hypercholestérolémie : 4,88 g/l.
- Hyperbilirubinémie totale : 39 mg/l.
directe: 28 mg/l.

- . Phosphatases alcalines : 90 unités K et A.
- Exploration rénale :
 - . Urée : 0,87 g/l (0,30 g/l en Août 1969).
 - . Examen cyto bactériologique des urines normal.
 - . Calciurie normale.
 - . Traces d'albumine.
 - . Compte d'Addis normal.
- Radiographie pulmonaire : aspect réticulo-nodulaire des deux poumons particulièrement dense au niveau des bases.
- Sialographie droite : parotide très anormale avec en particulier dilatations kystiques de son lobe inférieur.

En conclusion, devant ce syndrome de Gougerot-Sjögren, qui n'est bien qu'un élément d'une maladie diffuse, comme en témoigne l'atteinte pulmonaire, hépatique, et rénale, on est étonné de :

- l'accélération modeste de la sédimentation,
- la tendance à l'hypogammaglobulinémie,
- la négativité de la réaction de Waaler-Rose,
- l'absence d'auto-anticorps.

L'évolution se fera vers une mort rapide, après vingt jours d'hospitalisation.

L'étude histologique des différents prélèvements montre (Dr. ISIDOR) :

- Au niveau du poumon : dès le faible grossissement, un infiltrat cellulaire dense, disposé en manchon autour des rameaux artériolaires bronchiques et des bronchioles. On trouve, de plus, des foyers d'infiltrats intra-alvéolaires de même densité cellulaire.

Par des grossissements plus poussés, on identifie cet infiltrat qui paraît relativement monomorphe. Les éléments cellulaires, dont les caractères

dysplasiques sont plus ou moins prononcés, paraissent posséder une très étroite parenté avec le tissu hémolymphopoïétique. On trouve surtout des éléments de structure lymphoïde, mais aussi un nombre non négligeable d'éléments réticulaires.

- Au niveau du foie : sur un fond de cirrhose annulaire et de stéatose assez prononcée, on retrouve le même infiltrat, à disposition multifocale. Chaque foyer, de forme et de dimensions variées, se situe électivement dans le conjonctif des espaces de Kiernan.

- Au niveau de la rate : état congestif de la pulpe rouge. Très discrète fibro-adénie. Légère hyperplasie des corpuscules de Malpighi dépourvue de caractère tumoral.

- Au niveau des reins : discret infiltrat lymphocytaire du cortex-cortice.

- Au niveau du myocarde : tissu normal.

- Au niveau d'un ganglion sous-parotidien : le prélèvement montre la juxtaposition d'un foyer nodulaire de nécrose à caractère caséux, bordé par une mince couche de xanthocytes, et d'un foyer tumoral représenté par un afflux d'éléments lymphoréticulaires de même structure que ceux infiltrant poumon et foie.

En résumé : Aussi bien par son agencement topographique que par ses caractères cytologiques, l'infiltrat pulmonaire, hépatique et ganglionnaire se situe dans le cadre de la leucosarcomatose de Kundrat.

Cette observation appelle quelques questions :

- Le syndrome de Gougerot-Sjögren s'est constitué par l'apparition successive :

- d'une polyarthrite,
- puis d'une kérato-conjonctivite,
- enfin d'une sécheresse buccale avec hypertrophie parotidienne droite.

- Une altération rapide de l'état général conduit à l'hospitaliser en 1971.

A cette occasion, il paraît paradoxal de trouver :

- une vitesse de sédimentation peu élevée,
- une hypogammaglobulinémie,
- une recherche d'auto-anticorps négative.

- La mort survient rapidement et la vérification montre un lymphosarcome.

Cette évolution est-elle rare dans le syndrome de Sjögren ?

Explique-t-elle les anomalies biologiques ?

II - COMPARAISON CLINIQUE ET BIOLOGIQUE ENTRE SYNDROME DE SJOEGREN ISOLE et SYNDROME DE SJOEGREN AVEC LYMPHOSARCOME.

1)- Fréquence de la survenue d'un lymphome dans l'évolution.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren, généralement considéré comme un syndrome bénin, avec :

- infiltration des glandes salivaires et lacrymales de cellules lymphoïdes,
- hypergammaglobulinémie,
- anticorps circulants contre des tissus variés,

peut donc précéder pendant plusieurs années le développement d'un lymphome malin.

Les publications en sont maintenant suffisamment nombreuses pour qu'il ne s'agisse pas d'une simple coïncidence :

Sur 58 cas de syndrome de Sjögren suivis par BUNIM, l'évolution a vu survenir trois fois un sarcome à cellules réticulaires.

D'autres auteurs ont rapporté :

- l'association syndrome de Sjögren et sarcome à cellules réticulaires (ROTHMAN) ;
- l'association syndrome de Sjögren et Hodgkin (HARDISON).

La survenue d'un lymphosarcome ne peut être fortuite, car, aux U.S.A., en un an (1949), on a observé :

- 15,8 lymphosarcomes / un million d'habitants,
- un syndrome de Sjögren / 620 patients de consultations d'ophtalmologie.

Ces deux maladies sont donc rares et leur association plusieurs fois décrite est significative.

2)- Mais la comparaison des observations dans les deux types, avec ou sans lymphosarcome, montre des différences cliniques et biologiques regroupées d'après TALAL et BUNIM dans le tableau ci-après (Cf. p. 45).

Ces auteurs font remarquer dans le syndrome de Sjögren avec lymphosarcome :

- la moindre fréquence de l'arthrite rhumatoïde ;
- la plus grande fréquence, par contre, des symptômes vasculaires et de la splénomégalie ;
- la leucopénie constante dans ce groupe ;
la lymphopénie (1,250) dans 4 cas/5, jamais observée dans le syndrome de Sjögren seul ;
- le taux des gammaglobulines :

. toujours normal ou augmenté dans le syndrome de Sjögren isolé ;

. variable, par contre, dans l'association

	S. de SJÖGREN	
	SANS	AVEC
	LYMPHOSARCOME	
Femmes (%)	95	100
Age (années)	49	53
Kérato-conjonctivite sèche (%).....	89	100
Xérostomie (%)	88	100
Hypertrophie parotidienne (%).....	50	100
Arthrite rhumatoïde (%).....	50	20
Purpura (%)	4	80
Splénomégalie (%)	23	80
Signes vasculaires (%).....	12	80
Leucopénie (%)	33	100
Facteur rhumatoïde (%).....	100	100
Facteur antinucléaire (%).....	69	75
Anticorps fixant le complément (%)	39	75
Anticorps anti-thyroglobuline (%)	28	50
Gammaglobulines (%) :		
1,7 mg	52	40
de 0,6 à 1,7 mg	48	0
0,6 mg	0	60

Sjögren et lymphosarcome ; sur 5 cas :

- * 2 cas ont une hypogammaglobulinémie,
- * 2 cas ont une hypergammaglobulinémie,
- * le 5ème cas a un taux décroissant de gammaglobulines, leur décroissance étant apparente un an avant le diagnostic de lymphome, en même temps qu'on observe une diminution et finalement une disparition du facteur rhumatoïde et des anticorps

anti-tissus.

Or, l'hypogammaglobulinémie est un fait bien connu des lymphomes malins et des sarcomes à cellules réticulaires. Leur décroissance peut être le premier signe du néoplasme, alors que le sarcome est encore indétectable. On décrit même la survenue, chez deux enfants atteints de gammaglobulinémie congénitale, de lymphomes malins. Au contraire, le taux de gammaglobulines peut être élevé quand survient une macroglobulinémie de Waldenström.

3)- Collagénoses et lymphomes :

Si le lymphosarcome est une complication du syndrome de Gougerot-Sjögren, il est aussi une complication connue des collagenoses.

HARGRAVES, MILLER ont décrit l'association lupus érythémateux disséminé et lymphosarcome.

On connaît des thyroïdites avec lymphosarcome.

HARDISON décrit un Hodgkin associé à un Gougerot-Sjögren avec purpura hyperglobulinémique.

4)- Dans notre observation :

Les résultats biologiques, qui semblaient discordants dans le cadre d'un syndrome de Sjögren isolé, apparaissent dès lors superposables à ces observations de Sjögren et lymphosarcomes :

- leucopénie (4.000) avec lymphopénie,
- hypoprotidémie globale avec hypogammaglobulinémie,
- absence d'anticorps anti-tissus,
- absence de facteur rhumatoïde,

paraissent évocateurs de cette dégénérescence.

5)- La séquence évolutive suivante est propo-

sée par TALAL et BUNIM :

- Le syndrome de Sjögren ne semble pas la première manifestation d'un lymphome occulte, les biopsies montrant des lésions bénignes, et la maladie ayant généralement une évolution très longue, ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

- Dans ce désordre chronique des glandes salivaires et lacrymales infiltrées de cellules lymphoïdes, les organes lymphoïdes deviennent hyperplasiques, l'activité des cellules de ce système augmente et de multiples anticorps anti-tissus circulants sont produits.

- Pour des raisons encore inconnues, un clone de cellules lymphoïdes atteintes entre en prolifération excessive et devient malin (mutation ?).

- Quand cette prolifération touche les cellules souches, un sarcome à cellules réticulaires se développe et la synthèse des gammaglobulines est réduite, avec une hypogammaglobulinémie en conséquence.

- Quand, cependant, des lymphocytes ou des cellules sanguines bien différenciées sont atteintes, certaines immunoglobulines sont produites en excès et une macroglobulinémie se développe.

EN RESUME :

Dans le syndrome de Gougerot-Sjögren, maladie chronique et bénigne avec infiltration lymphoïde des glandes lacrymales et salivaires, un clone cellulaire pourrait dévier vers la dégénérescence, réalisant alors un lymphome malin.

CONCLUSIONS

Le syndrome de Gougerot-Sjögren a longtemps paru évoluer comme une infirmité gênante, tant par la sécheresse muqueuse que par les douleurs articulaires, mais ne mettant pas en jeu le pronostic vital.

La fréquence de la polyarthrite rhumatoïde, la positivité quasi constante de la recherche du facteur rhumatoïde, puis la découverte de nombreuses collagénoses associées ont secondairement orienté vers des désordres immunologiques. La dysglobulinémie se confirmait avec la découverte d'une hypergammaglobulinémie, la présence d'anticorps antiglobuliniques, antinucléaires, antithyroïdiens, antiglandulaires et contre différents tissus.

Notre observation débute par un syndrome de Gougerot-Sjögren caractéristique.

Les recherches immunologiques étonnaient cependant par leur négativité. Il apparaît en fait qu'une décroissance des gammaglobulines, avec disparition des anticorps, soit le prélude, dans plusieurs cas publiés, à une dégénérescence sarcomateuse. Ce fut, en effet, le cas chez notre patiente.

Le syndrome de Gougerot-Sjögren semble une hyperplasie chronique du système lymphoïde, initialement bénigne, infiltrant les glandes salivaires et lacrymales, entraînant une hyperproduction globulinique. La survenue secondaire d'un lymphosarcome avec décroissance des globulines s'explique plus, elle, par la dégénérescence d'un clone de cellules

lymphoïdes immatures, non productives de gammaglobulines ?

Quelle que soit la séquence évolutive proposée, il semble que la surveillance du taux des gammaglobulines pourrait permettre de suspecter la dégénérescence.

VU & PERMIS D'IMPRIMER :

Le Recteur
de l'Académie de Paris,
R. MALLET

Le Doyen de la Faculté
de Médecine,
J. BAUMANN

Le Président
de la thèse,
Pr. DÓMART

B I B L I O G R A P H I E

- MOORE C.V.- Diseases of the reticulo-endothelial system. In : Textbook of medecine, 9th ed., p. 1161, edited by Cecil R.L. and Loeb R.F., Philadelphia 1955, W.B. Saunders Co.
- HENDERSON J.W.- Kerato-conjunctivis sicca.
Am. J. Opht. 33 : 197, 1950.
- BOZICEVICH J., BUNIM J.J., FREUND J. and WARD J.B.- Bentonite flocculation test for rheumatoid arthritis.- Proc. Soc. Exper. Biol. Med. 97 : 180, 1958.
- DUTCHER T.F. and FAHEY J.L.- The histopathology of macroglobulinemia of Waldenström.
J. Nat. Cancer. Inst., 22 : 887, 1959.
- ROTHMAN S.- Personal communication.
- ULTMAN J.E., FISH W., OSSERMAN E. and GALLHOUN A.- The clinical implications of hypogammaglobulinemia in patients with chronic lymphocytic leukemia and lymphocytic lymphosarcoma.
Ann. Int. Med., 51 : 501, 1959.
- MILLER D.G. - Patterns of immunological deficiency in lymphomas and leukemias.
Ann. Int. Med., 57 : 703, 1962.
- BUNIM J.J., HEBERDEN Oration - A broader spectrum of Sjögren's syndrome and its pathogenic implications.- Ann. Rheumat. Dis., 20 : 2, 1961.

- BLOCK K.J., BUNIM J.J., WOHL M.J. and ZWAIFLER N.J.-
Unusual occurrence of multiple tissue component
antibodies in Sjögren's syndrome.
Tr. A. Ann. Physicians, 73 : 166, 1960.
- BLOCK K.J. and BUNIM J.J.- Sjögren's syndrome and its
relation to connective tissue disease.
J. Chron. Dis., 16 : 915, 1963.
- ROTHMAN S., BLOCK M. and HAUSER F.U.- Sjögren's syn-
drome associated with lymphoblastoma and hyper-
splenism.
Arch. Dermat. Syph., 63 : 642, 1951.
- HARDISON, C. STOLTZE - Mayo-Clinic, Rochester, Minne-
sota.- Personal communication.
- CAMMARATA R.J., RODMAN G.P. and JENSEN W.N.- Systema-
tic rheumatic disease and malignant lymphoma.-
Arch. Int. Med., 111 : 330, 1963.
- HAMILTON E.B. and BYWATERS E.G.L.- Joint symptoms in
myelomatosis and similar conditions.
Ann. Rheumat. Dis., 20 : 353, 1961.
- WOOLNER L.B., Mc CONAHEY W.M. and BEAHCS O.H.- Struma
lymphomatosa (Hashimoto's thyroiditis) and
related thyroidal disorders.
J. Clin. Endocrinal., 19 : 53, 1959.
- BUNIM J.J.- Unpublished observation.
- DAMESHEK W., SCHWAERTZ R. and OLIVIER H.- Current
concepts of auto-immunization : an interpretive
review.- Blood, 17 : 775. 1961.
- The American Journal of Medecine - NORMAN TALLAL M.D.,
and JOSEPH BUNIM M.D., Bethesda, Maryland -
The development of malignant lymphoma in the
course of Sjögren's syndrome.
The American Journal of Medecine, vol. 36,
April 1964, p. 529.

- ROTSTEIN J. and GOOD R.A.- Significance of the simultaneous/^{occurrence} of connective tissue disease and agammaglobulinemia.- Blood 21 : 197, 1963.
- GAFARI J., MICHAELI D. and HELLER H.- Idiopathic acquired agammaglobulinemia associated with thymoma ; report of two cases and review of the literature.
New-England J. Med. 263. : 536, 1960.
- BURNET F.M. and MACKAY J.R.- Lymphoepithelial structure and auto-immune disease.
Lancet 2, 1030, 1962.
- LATTES R. - Thymoma and other tumors of the thymus.-
Cancer, 15 : 1224, 1962.
- WALDENSTROM J. - Studies on conditions associated with disturbed gammaglobulin formation (gammopathies). In : The Harvey lectures, p. 221, New-York, 1960-61, Academic Press.
- HARGRAVES M.M.- Leukemia and the general practitioner.
J. Arkansas M. Soc. 58 : 522, 1962.
- ANDERSON, GRAY, BECK, KINNEAR - Precipitating antibodies in Sjögren's disease.
- BADIN - Sur la possibilité d'un facteur biochimique commun dans la pathogénie des collagénoses.-
Sem. Hôp. Paris, 38 (I), 64, Janv. 1962.
- BELZ et PARRET - Le syndrome de Sjögren. Clinique Martinet, 4, 1950, p. 18-40, 1, 1951, p. 13-24.
- BLOCH, WOHL, SHIP, OGLESBY, BINIM - Serologic reactions in patients with Sjögren's syndrom with and without rheumatoid arthritis.
Arthritis and Rheumatism, 3, 287, 97, Août 1960.
- BOUSSER, CHRISTOL, ZITTOUM - Waldenström's hyperglobulinic purpura and Gougerot-Sjögren's syndrome.
- Sem. Hôp. Paris, 37/2, 531-7, 14, 20-9-1961.

- BUNIM - A broader spectrum of Sjögren's syndrome and the pathogenic implications.
Ann. Rheum. Dis., 20, 1-10, March 1961.
- BURCH, BUNIM, BLOCH - Clinical serological and radiological studies on relatives of patients with Sjögren's syndrome and of patients neighbours.
- Arthritis and Rheumatism, 5, 104, 1962.
- CATTAN, AJURIAGUERRA, CARASSO, DAUSSET, HOPPELER, ZERAH - Anémie hémolytique acquise de l'adulte avec cirrhose atrophique. Syndromes nerveux complexes et syndrome de Gougerot-Sjögren.
Sem. Hôp. Paris, 28, 801-9, 1952.
- COSTE - Polyarthrite rhumatoïde.
Rev. Prat. 12/13, 1333, I-5-1962.
- COSTE, LAURENT, BASSET, CHONNAKI - Polychondritis, polyarthrititis and Gougerot-Sjögren's syndrome.
- Rev. Rhum. 28, 498-503, Oct. 1962.
- COVERDALE - Quelques aspects du syndrome de Sjögren.
- British Journal Opht. 32, 669-73, Sept. 1948.
- COVERDALE - Sjögren's syndrome as a constitutional defect.
New-Zealand M.J., 54, 6411, Déc. 1955.
- DECHAUME, PAYEN, BONNEAU, RONOT et GARLOPEAU - Les lésions buccales dans la sclérodermie et dans le syndrome de Gougerot-Sjögren.
Rev. de Stomato. 59, 10-11, 733-50, 1958.
- GOUGEROT H.- Insuffisance progressive et atrophie des glandes salivaires et muqueuses de la bouche, des conjonctives et parfois des muqueuses nasale, laryngée et vulvaire.
Soc. Franç. Dermat., 12 Novembre 1925.
- GRACIANSKY de, BOULLE et HARDOUIN - Syndrome de Gougerot-Sjögren d'étiologie incomplète.
Bull. Soc. Franç. Dermato. Syphil. 1950, 57, pp. 292-294.

- JONES - Lacrymal and salivary precipitating antibodies in Sjögren's syndrome.
Lancet, 7050, 773, 11 Oct. 1958.
- MARCHE, BERNADES - Le syndrome de Gougerot-Sjögren : ses parentés nosologiques.
Entretiens de Bichat, 1962, Médecine, p. 237.
- PARRET - La sialographie dans la maladie de Gougerot-Sjögren.
Presse Méd., 24 Mars 1954, N° 22, pp. 478-479.
- SEZE de, RYCKEVAERT, KAHN, BADIN, DEBEYRE - Etudes sur les PCR avec réactions de W.R. négatives.
- Rev. Franç. Et. Clin. Biol., 5/9, 901-11, Nov. 1960.
- SIGUIER - Les maladies vedettes. Masson, éd., 1957.
- SJÖGREN - Some new investigation concerning the sicca syndrome.
Acta Ophthal., 39, 619, 22, 1961.
- FELTEN A. (von), REGLI F. et FRICK P.- Syndrome de Sjögren avec hypergammaglobulinémie, cryoglobulinémie, purpura et phénomène de Raynaud.
Schweiz Med. Wscht., 28-12-1963, 93, N° 52, 1847-1851.
- ANDERSON J.R., GRAY M.G., BECJ J.S. et KINNEAR W.F.- Auto-anticorps précipitants dans la maladie de Sjögren.- Lancet, 26 Août 1961, N° 7, 200, 456-460.
- MARCADIER Ph.- Le syndrome de Gougerot-Sjögren.
Thèse Méd. Bordeaux, 1967, n° 75. (91138)
- ZABRANIEVKI - Syndrome de Gougerot-Sjögren.
Thèse Méd. Toulouse, 1967, n° 46 (90878)
- ROGER Marc - A propos d'un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren associé à une PAN.-
Thèse Méd. Paris, 1967, n° 186 (90973).

FROELICH - L'atteinte hépatique au cours de certaines collagénoses.

Thèse Méd. Strasbourg, 1966, n° 67 (90986).

DAUPHIN Ph.- A propos d'un cas de syndrome de Gougerot-Sjögren.

Thèse Méd. Clermont-Ferrand, 1963.
